

Please Click here to view the drawing

Korean FullDoc.

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020020069432 A

(43)Date of publication of application: 04.09.2002

(21)Application number: 1020010009732

(22)Date of filing: 26.02.2001

(71)Applicant: HAN MI PHARM. IND. CO., LTD.

(72)Inventor: JANG, YEONG GIL  
KIM, CHEOL GYEONG  
KIM, HONG SEON  
LEE, GWAN SUN  
LEE, JAE HEON  
PARK, CHEOL HYEON  
PARK, GA SEUNG

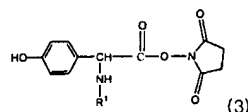
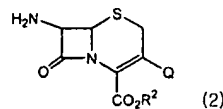
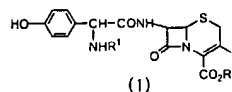
(51)Int. Cl

C07D 501 /06

(54) PREPARATION PROCESS OF CEPHALOSPORIN COMPOUND BY USING 4-HYDROXYPHENYLGLYCINE DERIVATIVES

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided is a preparation process of a cephalosporin compound of the formula (1) in high purity and yield by using 4-hydroxyphenylglycine derivatives. CONSTITUTION: The method for preparing a cephalosporin compound represented by the formula (1) is characterized by reacting a cephem compound of the formula(2) and 4-hydroxyphenylglycine derivative of the formula(3) in the presence of acids including formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, benzoic acid, methane sulfonic acid, benzene sulfonic acid and p-toluene sulfonic acid.



copyright KIPO 2003

Legal Status

Date of request for an examination (20010226)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (rejection)

Date of final disposal of an application (20030929)

Patent registration number ( )

Date of registration (00000000)

Number of opposition against the grant of a patent ( )

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
C07D 501/06

(11) 공개번호  
(43) 공개일자

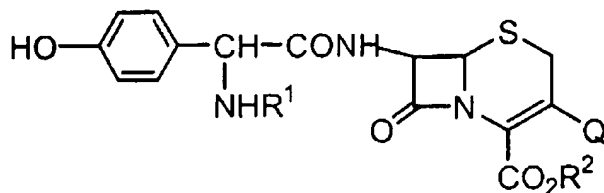
특2002-0069432  
2002년 09월 04일

(21) 출원번호	10-2001-0009732
(22) 출원일자	2001년 02월 26일
(71) 출원인	한미약품공업 주식회사 대한민국 445-913 경기 화성군 팔탄면 하저리 893-5
(72) 발명자	이관순 대한민국 138-160 서울특별시송파구가락동극동아파트2-806 이재현 대한민국 449-840 경기도용인시수지읍풍덕천신정마을5-1블럭상록아파트611-1201 장영길 대한민국 138-180 서울특별시송파구삼전동34-4 김홍선 대한민국 131-121 서울특별시중랑구중화1동290-30 박철현 대한민국 463-010 경기도성남시분당구정자동(한솔마을)주공5단지511-1005 박가승 대한민국 411-314 경기도고양시일산구일산4동1273-12 김철경 대한민국 472-900 경기도남양주시외부읍덕소리111-1주공2차아파트204-402
(74) 대리인	이현실 장성구
(77) 심사청구	있음
(54) 출원명	4-히드록시페닐글리신 유도체를 이용한 세팔로스포린 화합물의 제조방법

#### 요약

본 발명은 4-히드록시페닐글리신 유도체를 이용한 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법에 관한 것으로, 세팔 화합물과 4-히드록시페닐글리신 유도체를 산 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는 본 발명의 방법에 따르면 화학식 1의 세팔로스포린 화합물을 고수율 및 고순도로 용이하게 제조할 수 있다.

#### 화학식 1

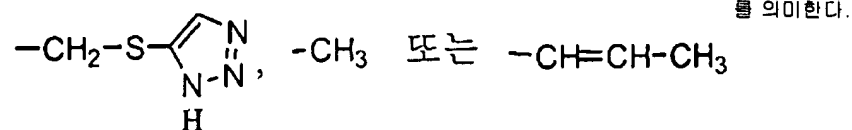


상기 식에서,

R¹은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

$R^2$ 는 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는



명세서

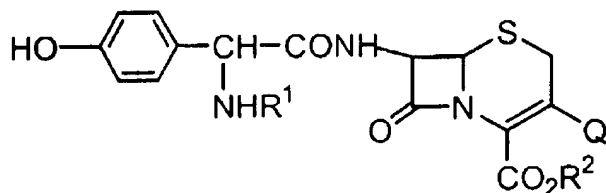
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 4-히드록시페닐글리신 유도체를 이용한 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1

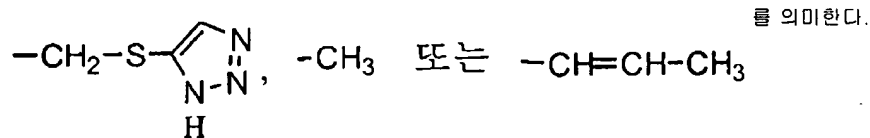


상기 식에서,

$R^1$ 은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

$R^2$ 는 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는



경구용 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질은 일반적으로 4-히드록시페닐글리신을 반응성 유도체로 전환시킨 다음  $\beta$ -락탐핵의 아미노기와 아실화 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 4,520,022 호 및 제 4,699,979 호에는 4-히드록시페닐글리신의 아미노기를 보호한 상태에서 디시클로헥실카보디이미드를 축합제로 사용하여 세펩 화합물과 반응시킴으로써 수득된 산물의 보호기를 제거하여 최종적으로 세프프로질을 수득하는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법에서 사용되는 디시클로헥실카보디이미드는 물에 민감하여 반응 진행 중 무수 상태를 유지시켜야 하는 어려움이 있으며, 특히, 아실화 반응후 생성된 디시클로헥실우레아를 효과적으로 제거하기가 매우 어려워 얻어진 산물의 순도가 떨어지므로 이를 해결하기 위한 별도의 정제공정이 필요하다는 문제점이 있다.

한편, 미국 특허 제 4,694,079 호, 제 3,970,651 호, 제 3,985,747 호 및 제 4,160,863 호, 및 영국 특허 제 1,532,682 호 등에는 우선, 4-히드록시페닐글리신을 포스겐과 반응시켜 무수물 상태로 얻고 이에 염화수소 가스를 가하여 반응성 유도체인 4-히드록시페닐글리신 염화물 염산염을 합성한 다음 세펴 화합물과 반응시킴으로써 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질을 수득하는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법에서는 매우 위험한 유독가스인 포스겐 및 염화수소 가스를 사용하므로 대량 반응시 안전성 측면에서 각별한 주의가 요구되며, 특히 독극물인 포스겐의 사용을 위해 별도의 장치나 설비가 요구된다는 어려움이 있을 뿐만 아니라 이의 사용 자체도 극히 제한적이라는 문제점이 있다.

또한, 국제 특허출원 제 PCT/US97/12181 호(WO 98/04732)에는 4-히드록시페닐글리신을 에틸렌글리콜과 반응시켜 에스테르를 합성한 다음 아실라제(acylase) 중에서 세펴 화합물과 반응시켜 세프프로질을 합성하는 방법이 개시되어 있으나, 이 방법에서는 고가의 효소를 과량 사용하여야 되므로 제조원가를 낮추기가 매우 어렵고, 반응 부피도 무척 커서 대량생산하는데 어려움이 있다는 문제점이 있다.

또한, 영국 특허 제 1,240,687 호에는 아미노기가 보호된 4-히드록시페닐글리신을 에틸 클로로포르메이트와 반응시켜 카보네이트 구조의 산 무수물을 제조한 다음 이를 따로 분리하지 않고 직접 세펴 화합물과 아실화 반응시키는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법은 수율이 30 내지 40%로서 낮고, 특히 반응산물의 순도가 떨어져서 별도의 정제공정을 거쳐야 된다는 문제점이 있다.

이에 본 발명자들은 전술한 문제점을 해결하기 위한 연구를 계속한 결과, 화학식 3의 구조를 갖는 4-히드록시페닐글리신 유도체를 이용함으로써 경구용 세팔로스포린계 화합물을 고수율 및 고순도로 보다 간편하게 제조할 수 있게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

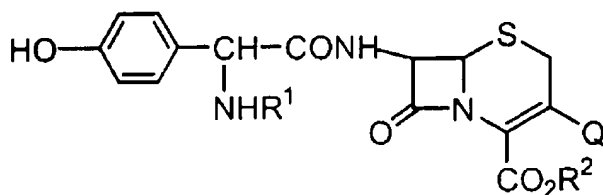
#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 경구용 세팔로스포린 화합물의 개선된 제조방법을 제공하는 것이다.

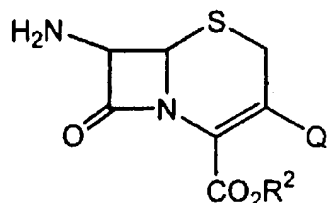
#### 발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라 본 발명에서는, 하기 화학식 2의 세펴 화합물과 하기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 산 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법을 제공한다:

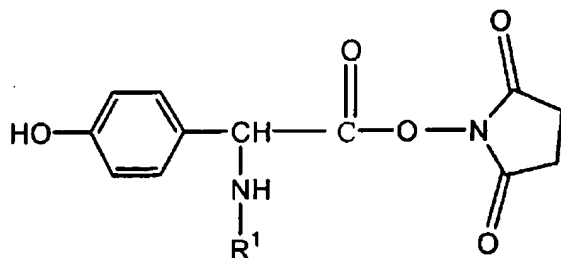
##### 화학식 1



##### 화학식 2



##### 화학식 3

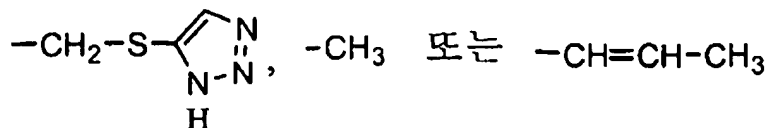


상기 식에서,

R¹은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

R²는 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는



를 의미한다.

이하 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조에 사용되는 화학식 2의 세펴 화합물은 미국 특허 제 3,867,380 호, 제 3,489,752 호 및 제 4,520,022 호에 개시된 제조방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

한편, 4-히드록시페닐글리신 유도체는 4-히드록시페닐글리신을 N,N-디석신이미딜 카보네이트와 반응시킴으로써 제조할 수 있는 것으로, 이는 본 발명자들의 동일자 특허 출원(발명의 명칭: 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 그의 제조방법)을 참조하여 용이하게 제조할 수 있다.

본 발명의 화학식 1의 세팔로스포린 화합물은, 화학식 2의 세펴 화합물과 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체 및 일정량의 산을 적절한 용매에 혼합하여 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 화학식 1에서 아미노기는 통상적인 보호그룹으로 보호할 수 있는데, 여기서 통상적인 보호그룹이란 세팔로스포린계 화합물에서 관례적으로 사용되는 종류의 보호그룹을 의미하는 것으로, 기술적으로 잘 알려진 포말, 아세탈, 클로로아세탈, 벤질, 벤질리덴, 살리실리덴, 디페닐메탈, 트리페닐메탈, 트리클로로에톡시카보닐, 테트라히드로피라닐, t-부톡시카보닐 또는 카보벤질옥시 등이 포함되며, 이 중 특히 산 처리에 의해 쉽게 제거될 수 있는 t-부톡시카보닐이 가장 바람직하다. 또한, 카르복시 보호기에는 메틸, t-부틸 등과 같은 알킬 에스테르, 메톡시메틸 같은 알콕시알킬 에스테르, 메틸티오메탈 등과 같은 알킬티오알킬 에스테르, 2,2,2-트리클로로에탈 등과 같은 할로알킬 에스테르 또는 벤질, p-메톡시벤질, 디페닐메탈등과 같은 아르알킬 에스테르 등이 포함되며, 이 중 제조원가가 저렴하고 산으로 용이하게 제거될 수 있는 p-메톡시벤질이 가장 바람직하다.

상기 반응에서, 화학식 2의 세펴 화합물 1.0 당량에 대한 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체의 양은 1.0 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.2 내지 1.5당량이며, 적합한 용매로는 메틸렌 클로리드, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 1,4-디옥산 및 테트라히드로퓨란으로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 2종 이상의 혼합물이 있으며, 이 중 메틸렌 클로리드가 가장 바람직하다. 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체는 수분에 상당히 안정하므로 여타 반응성 유도체의 아실화 반응 조건과는 달리 용매를 특별히 건조하거나 수분이 없는 용매를 선택하여 사용할 필요는 없다. 용매의 사용량은 화학식 2의 세펴 화합물을 기준으로 5 내지 30 배(부피/중량), 바람직하게는 10 내지 20 배(부피/중량)이다.

상기 반응은 산을 첨가하지 않은 상태에서도 진행되나 반응 시간이 길고, 완결이 안되며, 특히 시간이 지남에 따라 부생성물이 증가하는 경향을 보이는데, 이는 염기를 가하여도 유사한 양상을 나타낸다. 따라서, 본 발명에서는 산을 가함으로써 비교적 온화한 조건에서도 부반응물이 생성되지 않고 반응이 완결되도록 할 수 있다. 본 발명에 사용되는 산으로는 포름산, 초산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 벤조산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등이 있으며, 이 중 이소부티르산이 가장 바람직하다. 산의 사용량은 화학식 2의 세펴 1.0 당량에 대하여 0.2 내지 2.0 당량, 바람직하게는 0.5 내지 1.5 당량이다.

본 발명의 방법에서 반응온도는 0 내지 50℃, 특히 10 내지 30℃가 바람직하며, 반응 완결에 소요되는 시간은 반응온도, 산의 종류 및 산의 사용량에 따라 변할 수 있으나, 대략 6 내지 20 시간이면 충분하다.

본 발명의 방법은 뛰어난 안정성과 탁월한 반응성을 갖는 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 사용하는데 가장 큰 특징이 있는 것으로서, 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프proz을 고순도 및 고수율로 수득할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

제조예 : 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 t-부톡시카보닐-(4-히드록시페닐)아세테이트(화학식 3의 화합물)의 제조

(단계 1) t-부톡시카보닐아미노-(4-히드록시페닐) 아세트산의 제조

4-히드록시페닐글리신 33.4g(0.20몰)을 메탄올 340ml에 섞은 후 트리에틸아민 41ml(0.294몰)를 가한 다음, 약 40℃까지 승온시켰다. 이 때 현탁액이 점차 투명해지는데, 이 상태로 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 온도를 상온으로 낮춘 다음 감압 증류하여 용매를 제거하고 에틸 아세테이트 400ml 및 물 100ml를 가하였다. 5% HCl 용액으로 pH를 3.0 내외로 맞춘 다음 에틸 아세테이트 층을 분리한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 이어서, 반응물을 여과하고 여액을 감압 증류하여 용매를 제거하고 잔사에 벤젠 200ml를 가하여 30분간 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 벤젠으로 세척한 다음 진공 건조하여 백색의 목적 화합물 45.8g(수율:86%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6)$ : 1.37(9H, s,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.94(1H, d, 8.0Hz,  $-\text{CH}$ ), 6.69(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.16(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 9.42(1H, br s, NH), 12.57(1H, br s, COOH)

(단계 2) 디석신이미딜 카보네이트의 제조

트리포스겐 50g(0.168몰)과 N-히드록시석신아미드 97g(0.842몰)을 테트라히드로퓨란 700ml에 용해시키고 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 트리부틸아민 240ml와 테트라히드로퓨란 300ml를 섞은 용액을 적가하였다. 이 때 온도가 5℃ 이상 상승하지 않도록 주의하였다. 이어서, 상온으로 승온시킨 후 방새 교반하고 석출된 결정을 여과한 다음 테트라히드로퓨란으로 세척하여 백색의 목적화합물 96.1g(수율:90%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6) : 2.88(4\text{H}, \text{s}, -\text{CH}_2\text{CH}_2-)$

#### (단계 3) 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 t-부톡시카보닐-(4-히드록시페닐)아세테이트의 제조

상기 단계 1에서 제조된 t-부톡시카보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세트산 10.7g(40밀리몰), 단계 2에서 제조된 디석신아미드 카보네이트 10.8g(42밀리몰) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 0.24g(1.96밀리몰)을 테트라히드로퓨란 100ml에 혼합하고 상온에서 교반하였다. 5시간 후 물 20ml를 가하여 방새 교반한 다음, 감압증류하여 테트라히드로퓨란을 제거하고, 에틸 아세테이트 100ml를 가한 후 포화중조 용액으로 100ml씩 2회, 소금물로 100ml씩 2회 세척하였다. 이어서, 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 여과하고 여액을 감압증류하였다. 진공 건조하여 백색의 결정상으로 목적화합물 11.8g(수율:80%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6) : 1.39(9\text{H}, \text{s}, -\text{OC}(\text{CH}_3)_3), 2.49(4\text{H}, \text{s}, -\text{CH}_2\text{CH}_2-$

$2-), 5.46(1\text{H}, \text{d}, 6.4\text{Hz}, -\text{CH}), 6.73(2\text{H}, \text{d}, 7.0\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 7.27(2\text{H}, \text{d}, 7\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 7.98(1\text{H}, \text{d}, 6.3\text{Hz}, \text{NH}), 9.58(1\text{H}, \text{s}, -\text{OH})$

$\text{IR}(\text{Cm}^{-1}, \text{KBr}) : 3335, 2980, 1736, 1518, 1369, 1208, 1163, 1090, 841, 650, 561$

#### 실시예 1 : p-메톡시벤질 7β-[D-2-(t-부톡시카보닐아미노)-2-(p-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카복실레이트

p-메톡시벤질 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카복실레이트 염산염 2.0g(5.04밀리몰)을 에틸 아세테이트 40ml와 물 40ml에 용해시키고 포화중조 용액을 가해 pH를 3.3에 맞추었다. 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 다시 감압 증류하였다. 오일 상태의 잔사에 아세토니트릴 40ml를 가하고 제조예에서 제조된 4-히드록시페닐글리신 유도체 1.93g(5.29밀리몰)과 이소부틸산 2ml를 혼합한 다음 상온에서 방새 교반하였다. 반응액을 감압 증류하여 아세토니트릴을 제거하고 에틸 아세테이트 40ml에 용해시킨 다음 포화중조 용액으로 40ml씩 2회, 소금물로 40ml씩 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조한 다음 다시 감압증류하고 메탄올 6ml에 용해시키고 물 1ml를 첨가한 뒤 1시간 동안 교반한 후 석출된 결정을 여과하여 미백색의 목적화합물 2.88g(수율:91%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6) : 1.37(9\text{H}, \text{s}, -\text{OC}(\text{CH}_3)_3), 1.47(3\text{H}, \text{d}, 6.8\text{Hz}, \text{Z}$

$- \text{CH}_3), 1.74(3\text{H}, \text{d}, 5.7\text{Hz}, \text{E}-\text{CH}_3), 3.74(3\text{H}, \text{s}, -\text{OCH}_3), 5.02 \sim 5.19(4\text{H}, \text{m}, -\text{CO}_2\text{CH}$

$2-\text{CH}_2-, 6-\text{H}), 5.53 \sim 5.60(1\text{H}, \text{m}, \text{비닐H}), 5.08 \sim 5.72(1\text{H}, \text{m}, 7-\text{H}), 6.01(1\text{H}, \text{d}, 11.3\text{Hz}, \text{비닐H}), 6.65(2\text{H}, \text{d}, 8.5\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 6.91(2\text{H}, \text{d}, 8.6\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 7.19(2\text{H}, \text{d}, 8.5\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 7.34(2\text{H}, \text{d}, 8.6\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 9.03(1\text{H}, \text{d}, 8.4\text{Hz}, -\text{NH}), 9.34(1\text{H}, \text{s}, -\text{OH})$

#### 실시예 2 : 7β-[D-2-아미노-2-(p-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카복실산(세프프로질)의 제조

p-메톡시벤질 7β-[D-2-(t-부톡시카보닐아미노)-2-(p-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카복실레이트 10g(16.4밀리몰)을 트리플로로아세트산 100ml에 가하고 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 5 내지 10℃를 유지하면서 이소프로필에테르 200ml를 적가하였다. 석출된 고체를 여과하고 이소프로필에테르 100ml로 세척한 후 방새 진공건조하여 수득한 미황색 고체를 메탄올 25ml에 현탁시키고 에틸 아세테이트 350ml에 용해시킨 나트륨 2-에틸헥사노에이트 5.45g(32.8밀리몰)을 가하여 1시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 에틸 아세테이트 100ml로 세척한 다음 진공 건조하여 수득한 세프프로질 나트륨을 증류수 30ml에 용해시키고 1N-염산을 서서히 적가하여 pH를 3.5~3.7로 맞추었다. 이어서 30분 동안 교반하고 0℃로 냉각한 다음 30분 더 교반하고 석출된 고체를 여과하였다. 이어서 냉각시킨 물 5ml로 세척하고 진공 건조하여 미황색의 목적화합물 5.41g(수율:81%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{D}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3) : 1.73(3\text{H}, \text{d}, 6.5\text{Hz}, \text{Z}-\text{CH}_3), 1.87(3\text{H}, \text{d}, 6.0\text{Hz},$

$\text{E}-\text{CH}_3), 3.27 \sim 3.60(2\text{H}, \text{m}, 2-\text{H}), 5.13 \sim 5.18(1\text{H}, \text{d}, 4.5\text{Hz}, 6-\text{H}), 5.22(1\text{H}, \text{s}, \text{CHCO}), 5.53 \sim 6.03(1\text{H}, \text{m}, \text{비닐 H}), 5.73(1\text{H}, \text{d}, 4.5\text{Hz}, 7-\text{H}), 6.01(1\text{H}, \text{d}, 11\text{Hz}, \text{비닐H}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, 9.0\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 7.41(2\text{H}, \text{d}, 8.8\text{Hz}, \text{벤젠 환-H}), 9.53(1\text{H}, \text{d}, 8.4\text{Hz}, -\text{NH})$

#### 발명의 효과

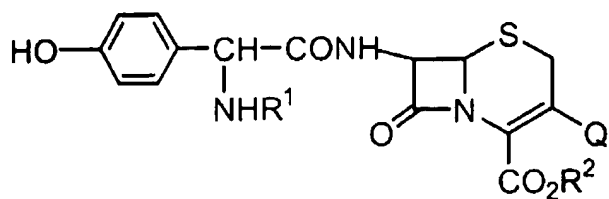
본 발명의 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 이용한 세팔로스포린계 화합물의 제조방법에 따르면, 화학식 1의 세팔로스포린 화합물을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있다.

#### (57) 청구의 범위

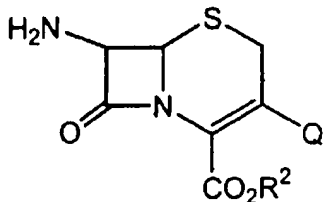
##### 청구항 1.

하기 화학식 2의 세펜 화합물과 하기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 산 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법:

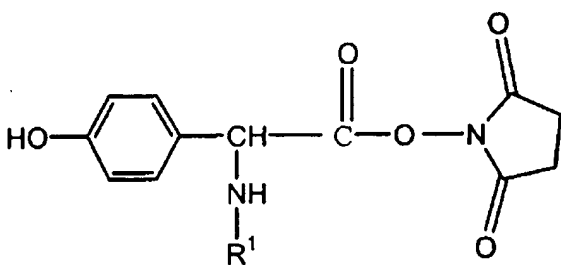
화학식 1



화학식 2



화학식 3



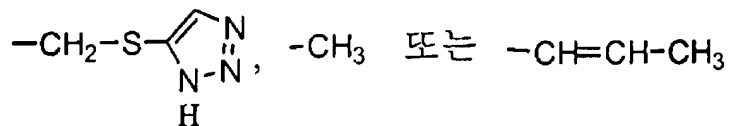
상기 식에서,

R¹은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

R²는 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는

를 의미한다.



청구항 2.

제 1 항에 있어서,

화학식 2의 세펩 화합물 1.0 당량에 대하여 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 1.0 내지 2.0당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 유도체를 화학식 2의 세펩 화합물 1.0 당량에 대하여 1.2 내지 1.5당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

상기 산이 포름산, 초산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 벤조산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

상기 산이 이소부티르산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 1 항, 제 4 항 또는 제 5 항에 있어서,

상기 산을 화학식 2의 세펩 화합물 1.0 당량에 대하여 0.2 내지 2.0 당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7.**

제 6 항에 있어서,

상기 산을 화학식 2의 세럼 화합물 1.0 당량에 대하여 0.5 내지 1.5 당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 8.**

제 1 항에 있어서,

상기 반응을 0 내지 50℃에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.